

Resum

El desenvolupament de noves metodologies per a la detecció i tractament del càncer passa per la necessitat de minimitzar els efectes secundaris de les teràpies actuals. En aquest camp, la nanotecnologia permet dissenyar i fabricar vehicles d'agents terapèutics i/o de diagnòstic que poden dirigir-se selectivament al teixit patològic i respondre a estímuls específics que permeten exercir un control estricte sobre l'activitat biològica d'aquests sistemes.

En aquest context, en la present tesi doctoral s'aborda el disseny, síntesi i validació biològica de sistemes basats en nanopartícules de xarxes organometàliques (nanoMOFs). L'objectiu general és l'estudi i avaluació del potencial dels nanoMOFs, com a components estructurals de vehicles destinats a aplicacions biomèdiques, concretament a la difusió intracel·lular de fàrmacs i a la millora de la resolució d'imatge clínica. Aquest plantejament dona lloc a dos reptes principals:

Desenvolupar sistemes estables basats en nanoMOFs de Fe^{3+} per a la difusió intracel·lular de fàrmacs antitumorals.

Desenvolupar sistemes estables basats en nanoMOFs de Fe^{3+} i Gd^{3+} per a l'obtenció de nous agents de contrast per a millorar la imatge per ressonància magnètica.

Per a implementar el primer d'aquests reptes, s'han preparat sistemes d'alliberament controlat de camptotecina (CPT) basats en nanoMOFs funcionalitzats amb grups amino, MIL-100(Fe) i MIL-101(Fe) nanoMOF als quals s'uneix CPT mitjançant enllaç covalent sobre els grups amino, ja siga per amidació o per química click. Els derivats del MIL-101(Fe) carregats amb CPT presenten una internalització cel·lular millorada a causa del seu potencial ζ positiu i una forta resposta al pH àcid, augmentant la descàrrega del fàrmac de 2 a 4 vegades a pH 5, la qual cosa estimula l'alliberament intracel·lular per activitat endosomolítica. En general, aquests nanoMOFs constitueixen un vehicle apropiat per a la difusió segura de CPT, amb gran potencial per al seu ús *in vivo*.

Respecte del segon repte, s'han desenvolupat diversos agents de contrast per a ressonància magnètica basats en un MOF anàleg del blau de Prússia, $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, capaços de millorar tant la relaxativitat longitudinal (T_1), com la transversal (T_2). Mitjançant reacció del $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ amb silicat en pH alcalí s'ha obtingut nanopartícules monodisperses d'òxid de Gd-Si conservant la morfologia original, amb valors de T_1 i T_2 *in vitro* superiors a les dissolucions comercials de quelats de Gd^{3+} i excel·lent estabilitat en fluids fisiològics. Així mateix, s'ha obtingut un nou material híbrid per recobriment de nanopartícules de $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ amb una capa prima de sílice, per hidròlisi i polimerització del silicat a pH neutre. Aquest material presenta valors de T_1 un ordre de magnitud superior als sistemes basats en Gd^{3+} i un contrast positiu molt més fort en imatges de ressonància *in vitro* e *in vivo*, a causa d'aquest efecte sinèrgic existent entre els centres magnètics de Gd^{3+} i Fe^{3+} estretament connectats a

través d'enllaços tipus ciano en una estructura cristal·lina molt compacta. A més, aquestes nanopartícules presenten una composició molt homogènia i una relació atòmica de Gd:Fe constant, proporcionant total reproductibilitat en el senyal.